

· 论著 ·

恩格列净和阿格列汀治疗新发2型糖尿病的疗效分析

杨梅丽 郑 凝*

天津市北辰医院内分泌代谢科 (天津 300400)

【摘要】目的 评估恩格列净(EMPA)和阿格列汀治疗新发2型糖尿病(T2DM)的疗效。**方法** 统计我院近1年内内分泌科门诊就诊的并接受二甲双胍、阿格列汀、EMPA等治疗的初发T2DM患者,且用药时长至少半年,共有64例被纳入研究对象,其中30例接受二甲双胍(0.5g tid)、阿格列汀(25mg qd)治疗,作为对照组(A组),34例接受二甲双胍(0.5g tid)、阿格列汀(25mg qd)、EMPA(25mg qd)治疗,作为观察组(B组),比较两组疗效。**结果** 两组对血糖的疗效B组更优;B组对体重指数(BMI)、尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)、尿酸(UA)、血压(BP)等有疗效,但A组无此作用。**结论** 联用EMPA、二甲双胍、阿格列汀更有助于血糖达标,且不易发生低血糖,EMPA还可降低体重、UACR、UA、BP等。

【关键词】 恩格列净; 2型糖尿病; 体重; 尿微量白蛋白/肌酐; 血压; 尿酸;

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.10.045

Clinical Effects of Empagliflozin and Alogliptin in the Treatment of New-onset Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Mei-li, ZHENG Ning*

Department of endocrinology and Metabolism, Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of empagliflozin(EMPA) and alogliptin in the treatment of new-onset type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of 64 new-onset T2DM treated with metformin, alogliptin and EMPA for at least six months were selected in Endocrinology Clininc in this hospital in recent year. Of the 64 individuals, 30 cases treated with metformin(0.5g tid), and alogliptin (25mg qd)were used as contronl group (group A), and 34 cases treated with metformin(0.5g tid), alogliptin (25mg qd) and EMPA(25mg qd) as experimental group (group B). The clinical effects were compared. **Results** The therapeutic effect of blood glucose was better in group B. The therapeutic effect of body mass index (BMI), urinary microalbumin/creatinine ratio(UACR), uric acid(UA) and blood pressure(BP) were observed in group B, but not in group A. **Conclusions** EMPA combined with metformin, alogliptin are more prone to make the blood glucose meet the standard and less to hypoglycemia. Moreover, EMPA can also reduce body weight, UACR, UA and BP.

Keywords: Empagliflozin; Type 2 Diabetes Mellitus; Body Weight; Urinary Microalbumin/Creatinine Ratio; Blood Pressure; Uric Acid

据统计,全世界患糖尿病类型绝大多数为2型糖尿病(T2DM),在其死亡原因中,心血管疾病(CVD)仍占首位,而且CVD风险随着空腹血糖(FPG)的升高而持续增加。慢性肾脏病(CKD)是影响人类寿命的另一原因,其中三分之一与糖尿病有关。自2000年以来,DM相关终末期肾病(ESRD)发病率逐年增加。T2DM伴随着超重、肥胖、胰岛素抵抗、高血压等,这些均为CVD、CKD的主要危险因素。随着糖尿病负担的增加,CVD、CKD风险的负担也随之增加,T2DM和CVD、CKD的联合防控也相应地随之受到重视,良好的血糖控制仍是治疗T2DM的基础,同时对降低CVD、CKD风险且使其获益的要求也显得越来越迫切。钠-葡萄糖协同转运体2抑制剂(SGLT2i)为糖尿病相关CVD、CKD的预防开辟了新的前景^[1-4]。本文旨在评估恩格列净(EMPA)和阿格列汀治疗新发T2DM的疗效。

1 资料与方法

1.1 资料与方法 选取我院2020年6月至2021年7月内分泌科门诊就诊的并接受二甲双胍、阿格列汀、EMPA等治疗的初发T2DM患

者,且用药时长至少半年,共有64例被纳入研究对象,其中30例患者接受二甲双胍(0.5g tid)、阿格列汀(25mg qd)治疗,作为对照组(A组),平均年龄(45.62±6.18)岁,男18例,女12例;34例患者接受二甲双胍(0.5g tid)、阿格列汀(25mg qd)、EMPA(25mg qd)治疗,作为研究组(B组),平均年龄(46.37±5.23)岁,男19例,女15例;两组用药时长无差异。所有研究对象均符合T2DM诊断标准。

1.2 观察指标及评价标准 观察治疗前后的糖代谢水平、体重指数(BMI)、血压(BP)、肌酐、肾小球滤过率(eGFR)、尿酸(UA)、尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)、血脂、肝功以及不良反应等。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0软件统计学分析。计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示;组间计量资料用独立样本t检验,组内比较用配对t检验;分类变量用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组糖代谢水平比较 两组治疗半年后糖代谢水平均显著下

表1 两组糖代谢水平比较

组别	FPG(mmol/l)		2h血糖(mmol/l)		HbA1c(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组(n=30)	8.8±0.5	(7.3±0.2)*	13.2±0.6	(11.1±0.3)*	10.1±0.7	(8.0±0.3)*
B组(n=34)	8.7±0.6	(5.9±0.2)*	13.1±0.4	(7.6±0.2)*	10.2±0.7	(6.6±0.2)*
t 值	0.164	14.872	0.143	31.425	0.128	12.591
P 值	0.871	P<0.05	0.966	P<0.05	0.900	P<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

【第一作者】 杨梅丽,女,主治医师,主要研究方向:内分泌代谢相关。E-mail: yangmeili51@126.com

【通讯作者】 郑 凝,男,主任医师,主要研究方向:内分泌代谢相关。E-mail: bcyylaozheng@163.com

降($P<0.05$), 而B组更优($P<0.05$), 见表1。

2.2 两组BMI、UACR、UA、BP水平比较 两组经治疗半年后, B组BMI、UACR、UA、BP均显著下降, 见表2~表3。

2.3 两组肝肾功、血脂水平比较 两组治疗前后eGFR、血肌酐、

TC、TG、LDL、HDL、ALT、AST、TBIL、IBIL、DBIL水平比较均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组不良反应比较 两组在治疗期间均无消化系统不适、过敏、低血糖、泌尿道感染、低血压、胰腺炎等发生。

表2 两组BMI、UACR、UA水平对比

组别	BMI(Kg/m ²)		UACR(ug/mg)		UA(umol/l)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组(n=30)	25.2±0.8	24.9±0.6	227.2±44.5	233.6±44.0	326.6±27.2	307.3±30.2
B组(n=34)	25.1±0.5	(22.8±0.4)*	233.0±44.3	(164.6±56.8)*	314.0±28.8	(221.9±57.3)*
t 值	0.135	9.443	0.291	3.036	1.012	4.171
P 值	0.973	$P<0.05$	0.774	$P<0.05$	0.325	$P<0.05$

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

表3 两组BP水平对比

组别	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组(n=30)	141.6±3.5	140.8±2.7	90.8±2.3	88.7±4.1
B组(n=34)	141.8±3.5	(129.0±5.4)*	90.8±3.2	(81.1±2.8)*
t 值	0.128	6.166	0.251	4.807
P 值	0.900	$P<0.05$	0.998	$P<0.05$

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

3 讨论

T2DM传统的降糖药物常常存在有害作用。噻唑烷二酮类药物在一定程度上与水肿、心衰住院率和CVD死亡有关。磺脲类药物与低血糖、心肌梗死、中风、CVD死亡相关, 在一项干预试验中发现, 磺脲类药物与噻唑烷二酮类药物相比具有相似的CVD事件发生率。2008年美国食品和药物管理局(FDA)提出新型降糖药物的结局试验以不会增加心肌梗死、中风、CVD、CKD死亡风险并使各脏器并发症如大血管、微血管等并发症获益为目标。如二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4i)不仅通过抑制肠促胰岛素降解酶DPP-4达到降糖效果, 同时具有改善β细胞功能的潜力, 其中阿格列汀作为此类典型药物, 心血管安全性已得到证实, 单药或联合治疗, 不良反应少。SGLT2i通过降低肾脏对糖的再吸收以降低T2DM的高血糖, 是一种非常有效而且耐受性良好的降糖药物, EMPA是一种高效、高选择性的SGLT2i, 提供了每日一次口服的便利, 由于其独特的降糖机制, 低血糖固有风险较低, 使其可以作为单药治疗, 也可作为与其他具有互补作用模式的降糖药联合治疗的组成部分, 以改善T2DM的血糖控制, 在一项心血管试验中, 它显示了在很大程度上独立于血糖控制的肾脏和心脏保护作用^[5-8]。

大多数T2DM患者都超重或肥胖, 所以最基本的干预手段是控制饮食、减轻体重、增强体育锻炼^[9-10], 当需要药物干预时, 首选二甲双胍。血糖仍不达标时联合DPP-4i, 或此基础上再联合SGLT2i。该研究发现, 两组治疗半年后糖代谢水平均显著下降($P<0.05$), 而研究组更优($P<0.05$), 表明EMPA、二甲双胍、阿格列汀三种药物联合治疗更有助于血糖达标。两组经治疗半年后, 研究组血压较对照组适度降低($P<0.05$), 考虑与EMPA的渗透性利尿作用后导致血容量适度减少有关; 研究组尿酸也显著降低($P<0.05$), 与既往结果相一致, 即EMPA可以降低循环尿酸水平, 分子机制可能与AMPK/AKT/CREB信号通路上调ABCG2有关^[11], 同时研究组BMI也显著低于对照组($P<0.05$), 表明EMPA在减轻体重方面更有一定的优势, 很可能由于EMPA降低肾脏对糖的再吸收以减少机体能量来源和轻度渗透性利尿作用以引起液体量丢失所致, 体重减轻有利于改善胰岛素敏感性, 不仅有助于血糖达标, 而且也有益于以胰岛素抵抗为主的其他部分, 如尿酸、血压等降低。

高血糖、体重增加、血尿酸升高、血压升高等均与CVD风险显著相关, 均是心力衰竭的危险因素, 尤其糖尿病患者因心衰住院的频率大约是非糖尿病患者的4倍, 这些危险因素同时也是CKD和ESRD的危险因素。除此, 肾脏的基础滤过功能和蛋白尿程度也是CVD和CKD事件风险的重要指标^[12]。既往研究表明, SGLT2i早期减少蛋白尿很可能是长期心血管和肾脏受益的积极指标, 短期的UACR降低在EMPA治疗中更为常见, 短期UACR的降低在统计学上与长期CVD和CKD预后风险的降低显著相关^[13]。该研究经治疗

半年后, 研究组UACR、血压、尿酸、血糖、体重等显著下降, 很可能是改善CVD和CKD高风险患者临床结局及死亡率的主要原因。具体机制可能为: 糖尿病肾病的主要特征为足细胞的病变如足突的消失和缝隙横膈膜的破坏, 从而导致尿蛋白的通透性升高, EMPA的抗尿蛋白作用可能与减轻糖尿病肾病的足细胞损伤和增强肾素的表达有关^[14]; EMPA可以使DM合并大血管、微血管并发症获益, EMPA还可以通过改善左室容积、左室收缩功能、功能容量等使射血分数降低的心衰患者获益, 并提高生活质量, 无论是否合并DM^[15]; 降低肾小球内压和高滤过, 抑制炎症和纤维形成途径, 防止缺血性肾损伤, GLP-1和胰高血糖素水平的升高, 改善管状代谢和氧合作用等被认为是肾保护的机制^[16]。

EMPA对脂代谢方面的研究也有所报道, EMPA可降低T2DM患者的TG、肝内脂肪量, 升高HDL、脂联素等^[17], 本研究未发现EMPA对脂代谢的影响, 很可能由于样本量少、研究群体比较局限导致, 需进一步研究探讨。两组在治疗期间均无消化系统不适、低血糖、泌尿道感染、过敏、低血压、胰腺炎等不良反应发生。

综上所述, 联用EMPA、二甲双胍、阿格列汀更有助于血糖达标, 且不易发生低血糖, EMPA还可降低体重、UACR、UA、血压等。

参考文献

- Triantafyllidis L K, Hawley C E, Fagbore C, et al. A Pilot Study Embedding Clinical Pharmacists Within an Interprofessional Nephrology Clinic for the Initiation and Monitoring of Empagliflozin in Diabetic Kidney Disease[J]. J Pharm Pract, 2021, 34(3): 428-437.
- 王艺, 马然, 王鹏等. 2型糖尿病应用恩格列净与卡格列净治疗的效果对比[J]. 养生保健指南, 2021, (33): 75.
- 马达. 联用恩格列净与利格列汀治疗2型糖尿病的有效性分析[J]. 医学美学美容, 2021, 30(9): 105.
- 张莹, 韩红强, 周艳红等. 达格列净与恩格列净治疗超重或肥胖2型糖尿病效果观察[J]. 社区医学杂志, 2021, 19(7): 423-427.
- McGuire D K, Zinman B, Inzucchi S E, et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: A secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(12): 949-959.
- Neeland I J, Eliasson B, Kasai T, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. The Impact of Empagliflozin on Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular and Renal Outcomes: An Exploratory Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial[J]. Diabetes Care, 2020, 43(12): 3007-3015.
- 章晓燕. 浅谈钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂在肾脏疾病的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(2): 152-153.
- 韦杨. 恩格列净对心血管保护作用的研究进展[J]. 饮食保健, 2021, (42): 293-294.
- 吴金萍, 彭进利. 基于网络平台管理的个体化运动处方对于2型糖尿病患者血糖的影响分析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(04): 106-108.
- 洪小瑜, 戴亚丽, 林秋讯等. 生活方式的管理对新诊断2型糖尿病患者肠道菌群的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(02): 99-102.
- Lu Y H, Chang P, Li T, et al. Empagliflozin Attenuates Hyperuricemia by Upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Mice[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(3): 529-542.
- Kluger A Y, Tecson K M, Lee A Y, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 99.
- Waijer S W, Xie D, Inzucchi S E, et al. Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(18): e016976.
- Klimontov V V, Korbut A I, Taskaeva I S, et al. Empagliflozin alleviates podocytopathy and enhances glomerular nephron expression in db/db diabetic mice[J]. World J Diabetes, 2020, 11(12): 596-610.
- Santos-Gallego C G, Vargas-Delgado A P, Requena-Ibanez J A, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(3): 243-255.
- Yu S M, Leventhal J S, Cravedi P. Totally tubular, dude: Rethinking DKD pathogenesis in the wake of SGLT2i data[J]. J Nephrol, 2021, 34(3): 629-631.
- Triantafyllidis L K, Hawley C E, Fagbore C, et al. A Pilot Study Embedding Clinical Pharmacists Within an Interprofessional Nephrology Clinic for the Initiation and Monitoring of Empagliflozin in Diabetic Kidney Disease[J]. J Pharm Pract, 2021, 34(3): 428-437.

(收稿日期: 2021-12-27) (校对编辑: 姚丽娜)